

AUS DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK BASEL

Vorsteher: Prof. Dr. H. STAUB

Nikotinempfindlichkeit und vegetative Tonuslage

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

MARIANNE EYBAND

von Basel

ZÜRICH 1948

Druck: ART. INSTITUT ORELL FÜSSLI A.-G.

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag
von Herrn Prof. Dr. H. STAUB
Tag der Promotion: 13. Februar 1948.



Sonderdruck aus
„Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie“
Band LXIII

Nikotinempfindlichkeit und vegetative Tonuslage.

Von MARIANNE EYBAND.

Aufgabe dieser Arbeit ist die Ausarbeitung eines Testes zur Feststellung der individuellen Nikotinempfindlichkeit sowie die Prüfung der Frage, ob die Tonuslage des vegetativen Nervensystems durch den Test bestimmt werden kann, d. h. ob die Reaktion auf Nikotin vom Tonus des vegetativen Nervensystems abhängig ist.

Eine kurze Übersicht soll die allgemeinen Nikotinwirkungen und die Wirkungen des Rauchens zusammenfassen:

Nervensystem: Nikotin ist ein Nervengift, ganz besonders für das vegetative System, das zuerst erregt, dann gelähmt wird. Zu den toxischen Effekten auf das Hirn gehören Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit und Muskelzittern durch Steigerung spinaler Reflexe und Wegfall gewisser Hemmungen. Allgemein wirkt Nikotin bei Depressionen stimulierend auf das Nervensystem, bei Übererregbarkeit hemmend.

Sinnesorgane: Ohr: Man findet Tubenschwellung, Kongestion der Trommelhöhle mit Ohrensausen, evtl. doppelseitige Taubheit durch Ausdehnung eines Rachenkatarrhs ins Mittelohr oder durch toxischen Effekt auf das Innenohr.

Auge: Häufig tritt eine Konjunktivitis durch den Reiz der ätherischen Öle und Teerteilchen des Rauches auf. Besonders wichtig ist die Tabakamblyopie, die meist durch Faserdegeneration nach retrobulbärer Neuritis entsteht, evtl. auch durch Sklerose der Gefäße für Retina- und Optikusernährung. Heilung durch Abstinenz erfolgt nur, wenn noch keine Degeneration eingesetzt hat. Wahrscheinlich spielt bei der Entstehung der Amblyopie auch noch der mit dem Tabak zugeführte Methylalkohol mit.

Verdauungsorgane: Zu den wichtigsten Erscheinungen gehören Appetitmangel, Steigerung der Sekretion der Verdauungssäfte, meist mit Hyperazidität; dagegen ist die Pepsinsekretion gehemmt. Wir haben dyspeptische Erscheinungen, Magendrücken und Übelkeit; das Brechen ist hauptsächlich zentral bedingt. Die Peristaltik ist zuerst gehemmt, dann gesteigert. Häufig treten Durchfälle auf, oder spastische Obstipation.

Harnorgane: Man findet vorübergehende Glykosurie bei schweren Rauchern, besonders bei akuter Nikotinvergiftung; die Blasenmuskulatur zeigt Spasmen.

Nikotin wird durch den Schweiß, den Speichel, die Lungen und die Milch ausgeschieden, speziell aber durch den Harn, wo es schon wenige Stunden nach der Aufnahme erscheint und 3–4 Tage nach Aufhören des Rauchens nachgewiesen werden kann.

Genitalorgane: Chronischer Nikotinmißbrauch führt bei Tabakarbeiterinnen zu verspätetem Auftreten der Menarche, zu Dysmenorrhoe und verfrühter Menopause. Anatomische Veränderungen der Geschlechtsorgane werden beim Menschen keine gefunden.

Atmungsorgane: Husten, Heiserkeit, Bronchitis, Lungenemphysem. Der Atemmechanismus wird vom Nikotin beeinflusst. Kleine Dosen führen über den Karotissinus zu kurzer Hyperpnoe, die von peripher ausgelöster Apnoe gefolgt wird. Die tödliche Atmungslähmung ist durch eine krampfartige Kontraktion der Respirationsmuskulatur bedingt, die auch in eine curareartige Lähmung umschlagen kann; nicht aber durch zentrale Lähmung des Atemzentrums.

Kreislauf: Meist Pulsfrequenzsteigerung sowohl bei Rauchern als bei Nichtrauchern. Sie erscheint in der Regel zwischen 1–5 Minuten nach Rauchbeginn und erreicht nach 10–15 Minuten ihr Maximum von 14–80%. Bei „Neulingen“ sinkt die Pulsfrequenz; die Verlangsamung fällt mit der Höhe der Intoxikationserscheinungen zusammen, die etwa eine halbe Stunde nach Rauchbeginn auftreten. *Colas* und *Wertheimer* (8) wiesen nach, daß der Pulsanstieg bei intaktem Nervensystem größer ist, daß er aber auch erfolgt, wenn die äußeren Herznerven nicht mehr intakt sind.

Dasselbe gilt für den Blutdruckanstieg, der auch nach Zerstörung von Medulla und Rückenmark auftritt. Er kommt zustande durch Erregung vasomotorischer Zentren der Medulla und peripherer vasomotorischer Apparate in den Gefäßwänden. Der Blutdruck steigt schon wenige Minuten nach Rauchbeginn an, der systolische um 5–20 mm, der diastolische etwas weniger, und hält sich während der ganzen Rauchperiode auf der Höhe, um nach einer halben Stunde auf den Ausgangswert oder noch tiefer abzusinken. Bei langem Tabakgebrauch sinkt er stufenweise ab; es kann eine dauernde Hypotension auftreten. Bei „Neulingen“ wird der Blutdruckanstieg bei Fortsetzung des Rauchens von einem plötzlichen Blutdruckabfall bis zu Shockwerten unterbrochen. Es gibt Menschen, die keine Blutdruckwirkung zeigen, z. B. jene, auf welche Rauchen keine Abnahme des peripheren Blutstromes bewirkt. Es fehlt ihnen wahrscheinlich die periphere Blutdruckbeeinflussung.

Herz: Herzranke neigen im allgemeinen zu schwereren Intoxikationserscheinungen. Tachykardie, ventrikuläre, seltener aurikuläre Extrasystolen, paroxysmale Tachykardie und Reizleitungsstörungen gehören zu den häufigsten Symptomen. Die leichteren Symptome verschwinden durch Abstinenz. In fortgeschrittenem Alter trifft man anginoide Attacken. Die Schmerzen können so stark sein, daß sie angina pectoris vortäuschen. Bei jüngeren Leuten schwinden sie immer nach Nikotinabstinenz, bei älteren Leuten mit Gefäßveränderungen nicht mehr. In den Fällen von Koronar- und Aortenerkrankungen ist der Tabak die auslösende Ursache der potentiellen angina pectoris, doch spielt das Rauchen in der Ätiologie dieser Krankheit keine wichtige Rolle. Verschiedene Autoren glauben, daß die Anfälle durch Verengung der Kranzgefäße hervorgerufen werden; die Koronarkonstriktion wird aber in den Tierversuchen nicht bestätigt. Die Auslösung von angina-pectoris-Anfällen durch Rauchen beruht wahrscheinlich auf einem anderen Wirkungsmechanismus. *Graybiel* und Mitarbeiter (17) glauben, daß der plötzliche Anstieg der Herzarbeit daran schuld sei. *Goetz* (16) mißt die Fingervasokonstriktion bei tiefer Inspiration, wie sie sich beim Rauchen bei jeder Inhalation wiederholt und glaubt, daß dem Herzen plötzlich eine um 18–54 ccm vermehrte Blutmenge zugeführt wird, wenn die Hautgefäße des übrigen Körpers ihr Volumen entsprechend dem der Fingergefäße verringern. *Ralli* und *Oppenheimer* (38) fanden wirklich, daß die Schmerzen 15–45 Sekunden nach dem Beginn der peripheren Vasokonstriktion auftraten und *Sollmann* (43) konnte beim Rauchen eine Vermehrung des Schlagvolumens nachweisen. Die anginösen Beschwerden beruhen daher sehr wahrscheinlich auf einer relativen Herzinsuffizienz auf Grund der Mehrbeanspruchung.

Das EKG weist auf eine Verschlechterung der Myokardfunktion hin. *Ssalischtscheff* und *Tschernogoff* (44) glauben aber nicht an einen Myokardschaden, sondern an Erschwerung der Herzarbeit durch spastische Kontraktion der peripheren Gefäße. Die von *Roth* et alias (39) und *Graybiel* et alias (17) gefundene Senkung der T-Zacke deutet *Segal* (42) nicht als Koronarinsuffizienz, sondern als Herzaktion auf vermehrte Arbeit.

Gefäße: Nikotin führt zu Vasokonstriktion der Arterien und Kapillaren. Ob eine Verengung der vasa vasorum mit Ernährungsstörung zum organischen Verschuß führen kann, ist schwer zu entscheiden und strittig. Nikotin ist wahrscheinlich weder der ätiologische noch der disponierende, sondern nur der verschlimmernde Faktor von intermittierendem Hinken und thrombangitis obliterans.

Die Nikotinempfindlichkeit schwankt in so weiten Grenzen, daß man versucht ist, die Fälle mit besonderer Empfindlichkeit als Idiosynkrasie, die Fälle mit hoher Resistenz als Andeutung angeborener natürlicher Immunität zu bezeichnen. Beim Tabakgenuß spielen persönliche Besonderheiten eine so große Rolle, daß sie oft Gesetzmäßigkeiten umstürzen.

Verschiedene Menschenrassen zeigen ein unterschiedliches Verhalten. Jugendliche sind empfindlicher als Erwachsene. Die verschiedene Toleranz wird aber hauptsächlich durch die Konstitution des Individuums festgelegt. Vegetativ Labile, Neuropathen, Neurastheniker, Hyperthyreotiker und Unterernährte zeigen intensivere Nikotinwirkungen und -schädigungen als Gesunde. Patienten mit Störungen des neurovaskulären Gleichgewichtes, Herz- und Gefäßkranke, sowie Patienten mit Erkrankungen des Magen- und Darmkanales zeigen geringere Widerstandsfähigkeit. Immerhin gibt es auch Schwächliche und Kranke mit großer Widerstandskraft.

Die Dosis bis zum Auftreten leichter Vergiftungssymptome ist individuell sehr verschieden; doch ist es so, daß der Raucher das Vielfache von dem erträgt, was beim Nichtraucher bereits schwere Vergiftungserscheinungen hervorruft. *Wahl* (53) gab unter Berücksichtigung der individuellen Verschiedenheit steigende Dosen Nikotin per os bis zu den ersten Anzeichen einer toxischen Wirkung. Bei Nichtrauchern genügten schon 1—2 mg reines Nikotin, während Raucher 5—8 mg ohne Belästigung ertrugen.

Die Gewöhnung zeigt aber nur begrenzte Giftfestigkeit, so daß auch Gewohnheitsraucher plötzlich intolerant werden können, wenn sie die Menge, an die sie gewöhnt sind, überschreiten. Diese begrenzte Toleranz soll nach *Dixon* (9/10) durch begrenzte fermentative Zerstörung des Nikotins, hauptsächlich in der Leber, erworben werden. Solange der Abbau mit der Absorption Schritt hält, bleiben die toxischen Symptome aus.

Die erreichte Toleranz dauert nicht immer lebenslänglich, doch ist sie im höheren Alter oft auffallend gut. Wenn alte Raucher, besonders Arteriosklerotiker Schwindel, Herzunregelmäßigkeiten oder -schmerzen haben, so sind diese Symptome eher als Rückwirkung des Nikotins auf die vorhandenen organischen Veränderungen als auf Sinken der Nikotintoleranz zurückzuführen.

Die Toleranz kann durch Krankheiten, z. B. Influenza, verringert werden, so daß ein Gewohnheitsraucher ohne qualitative oder quantitative Änderung seiner Rauchart das gewohnte Maß nicht mehr erträgt. Wesentliche Toleranzschwankungen treten bei Änderungen inkretorischer Funk

tionen, z. B. in der Gravidität auf. Das erste Anzeichen nachlassender Toleranz ist ein Ekel vor Tabak.

Für das Ausmaß der individuellen physiologischen Reaktionen beim Rauchen spielen aber noch viele andere Faktoren mit, wie physische und nervöse Ermüdung, Unwohlsein, Erregung, vorausgegangene Nahrungsaufnahme, Zeit und Ausmaß des zuvor genossenen Tabaks usw.

Aufbau der Methodik

Ein Test zur Prüfung der individuellen Nikotinempfindlichkeit sollte von der Gewöhnung unabhängig sein. Dies ist insofern möglich, als sich die sekundäre Toleranz wohl auf Nausea und Brecheffekt sowie andere akute Vergiftungssymptome erstreckt, nicht aber auf die totale Toxizität.

Eine solche von der Gewöhnung unabhängige Nikotinwirkung ist diejenige auf die Gefäße.

Nikotin führt zur toxischen spastischen Kontraktion der peripheren Gefäße. An dieser Wirkung sind nicht nur die Arteriolen und kleinen Arterien, sondern sogar größere mitbeteiligt, wie dies *Goetz* (15) an Hand von Fingerplethysmogramm und Radialissphygmogramm nachwies.

Die Reaktion erfolgt hauptsächlich in den Extremitätengefäßen. Sie ist in den Fingern und Zehen am stärksten und nimmt proximalwärts ab. Die Rumpftemperatur zeigt keine Veränderungen mehr. Während die Finger stärker reagieren, dauert die Vasokonstriktion in den Zehen einige Minuten länger an. Es ist auch bei der Wärmeregulation so, daß der Tonus der Zehengefäße erst abnimmt, wenn die Blutstromkapazität der Finger ganz ausgenützt ist. Die Reaktion auf Nikotin ist bei normalem Gefäßtonus am größten. Sowohl maximal dilatierte, wie kontrahierte Gefäße reagieren bedeutend schwächer. Das Maximum des Temperaturabfalles tritt ziemlich rasch ein. Nach der Rauchperiode kann der Anstieg der Hauttemperatur sofort erfolgen; hie und da aber dauert das Absinken noch einige Zeit an. Nach 30—60 Minuten wird der Ausgangswert immer wieder erreicht. Wird nach der Erholung von der ersten eine zweite Zigarette geraucht, so treten dieselben Erscheinungen in gleicher Weise wieder ein; eine Tachyphylaxie besteht also nicht.

Die Angaben einiger Autoren über den Hauttemperaturabfall nach Rauchen sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Es sei nochmals betont, daß sich alle Autoren darüber einig sind, daß es nicht darauf ankommt, ob jemand Raucher ist oder nicht; das Ausmaß des gewohnten Nikotinabusus spielt hinsichtlich des beobachteten Gefäßeffektes keine Rolle.

Tabelle 1. Abfall der Finger(kuppen)temperatur beim Rauchen.

Autor	Mittel	Max.		Dauer
<i>Cates und Giovanaszzi</i> (6)	1,8–6,5°			
<i>Mulinos und Shulman</i> (35)		2,8°	nach 1 Zigarette	10–45 Min.
<i>Roth et al.</i> (39)	3,2°	7,7°	nach 2 Zigaretten	30–60 Min.
<i>Scheurer</i> (41)	2 –7 °		nach 1 Zigarette	
<i>Altenburger und Peizold</i> (1)	3 –7,5°		nach 1 Zigarette	
<i>Wehrle und Multhaupt</i> (54)		10°	nach 1 Zigarette	
<i>Wright und Moffat</i> (55)	5,3° F	15,5° F		
<i>Maddock und Collier</i> (33)				17 Min.
<i>Moyer und Maddock</i> (34)				5–70 Min.
<i>Lampson</i> (29)	Blutstromabnahme von 57–83%			
<i>Sollmann</i> (43)				15–60 Min.
<i>Stewart et al.</i> (49)				30 Min.
<i>Bruce et al.</i> (3)				30–60 Min.

Die Gefäßreaktion auf das Rauchen ist bei jungen gesunden Leuten besonders ausgesprochen. *Stewart et al.* (49) fanden an jüngeren Patienten eine Blutstromabnahme von 43 % im Vergleich zu 38 % in der älteren Gruppe. Dieser quantitative Unterschied in der Reaktionsart der jüngeren und älteren Patienten liegt in der Rigidität des arteriellen Systems der älteren Versuchspersonen. Je älter eine Person, umso unempfindlicher ihr Gefäßtonus. Vielleicht ist aber auch die Resorption des Nikotins im Respirations-trakt langsamer.

Hypertoniker zeigen selten eine Vasokonstriktion, da offenbar bereits ein exzessiver Vasomotorentonus vorhanden ist.

Vegetativ Labile weisen keine einheitliche Reaktionsart auf.

Die Hauptursache der unterschiedlichen Reaktionsart der Versuchspersonen liegt in ihrer individuellen Empfindlichkeit dem Nikotin gegenüber.

Die Nikotin-Gefäßprüfung wird am besten durch Hauttemperaturmessungen vorgenommen. Um Fehlanordnungen in der Methodik ausschließen zu können, ist es wichtig, Folgendes über die Hauttemperatur sowie die Meßmethodik zu wissen.

Die Haut ist eine Grenzfläche zwischen zwei Medien, die beide ihre Temperatur beeinflussen. Die Hauttemperatur ist eine Ausgleichgröße, abhängig von der Wärmezufuhr vom Körperinneren zur Haut und der gesamten Wärmeabgabe von der Haut zur Umgebung.

Für die Wärmezufuhr zur Haut sind wichtig:

1. Der Eigenstoffwechsel.
2. Die Zuleitung aus der Tiefe.
3. Die aktive Wärmezufuhr durch das Blut.

Da der Eigenstoffwechsel und die Zuleitung von Wärme aus den unter der Haut gelegenen Gewebsteilen nach *Ipsen* (26) vernachlässigt werden dürfen, hängt die Hauttemperatur in erster Linie von der Wärmezufuhr durch das

arterielle Blut ab. Die Hauttemperatur ist abhängig von der hautdurchströmenden Blutmenge, d. h. von der Blutströmungsgeschwindigkeit, die wiederum von der Weite der zuführenden Arterien und Arteriolen abhängt. Durch Lumenänderung dieser Gefäße ändert sich die Durchflußgröße; der reflektorische Gefäßtonus ist maßgebend. Der Vergleich von Hauttemperaturen an derselben Stelle ist daher eine Arterienfunktionsprüfung, und die Wirkung von Medikamenten auf die Arteriolenweite spiegelt sich in der Hauttemperatur.

Bei gleicher Durchblutung ist der Wärmestrom abhängig von der Bluttemperatur, die praktisch gleich der Kerntemperatur ist. Je näher die ursprüngliche Temperatur bei der Kerntemperatur liegt, umso beträchtlicher muß die Blutströmung erhöht sein, um eine Hauttemperaturzunahme von 1° zu bewirken. Auf diese wichtige Tatsache weist auch *Ipsen* (26) hin: Je mehr sich die Haut- der Körpertemperatur nähert, umso größer wird die Anforderung an die Blutdurchströmung zur Erzeugung einer bestimmten Hauttemperatur. Bei Schlußfolgerungen aus hautthermometrischen Messungen darf dieses Phänomen nicht übersehen werden.

Was die Wärmeabgabe durch die Haut anbetrifft, so beträgt sie ca. 90% der Gesamtwärmeabgabe. Davon sollen nach einem Schema von *Ipsen* (26) 70% auf Strahlung, 5% auf Leitung und Konvektion, sowie 25% auf Verdunstung fallen, doch ändert sich diese Verteilung mit der Temperatur. Der restliche Teil der Gesamtwärmeabgabe erfolgt vor allem durch die Lungen.

Verdunstung und Umgebungstemperatur: Die Verdunstung ist der empfindlichste Regulator bei Störungen des Wärmegleichgewichtes. Man kann die Lufttemperatur in verschiedene Zonen einteilen, je nach der Wärmeregulation der Haut. Zwischen $28,5$ und $30,5^{\circ}\text{C}$ liegt die neutrale Zone. Wärmeproduktion und Wärmeabgabe sind fast ausgeglichen. Das Gleichgewicht wird durch den Blutstrom reguliert. Bei kühlerer Umgebung nimmt der Blutstrom ab; bei wärmerer zu. Oberhalb der neutralen Zone tritt verstärkte Hautdurchblutung und Schwitzen auf, so daß sich bei 36° die Hauttemperatur nur wenig verändert. Wasser entzieht dem Körper durch den Übergang aus dem flüssigen in den dampfförmigen Zustand eine große Wärme- menge.

Die Verdunstung kann bei Hauttemperaturmessungen zu Fehlschlüssen Anlaß geben. Tritt bei Schweißbildung eine Temperatursenkung auf, so darf man daraus noch auf keine Vasokonstriktion schließen. Gerade bei den Nikotinversuchen, bei denen Schweißausbruch als ein leichtes Vergiftungssymptom auftreten kann, muß man diese Möglichkeit berücksichtigen. Auch darf man eine vasomotorische Übererregbarkeit mit stärkerer Reaktion der Schweißdrüsen nicht übersehen.

Unterhalb der Temperatur der neutralen Zone ändert sich die Hauttemperatur im Durchschnitt um $0,5^{\circ}$ für je 1° Umgebungstemperaturänderung (*Hardy* und *Du Bois*, 19). Immerhin zeigt jede Hautstelle ihre besondere Erwärmung, wie auch die Abkühlung in kalter Umgebung in den verschiedenen Körperregionen verschieden groß ist. Allgemein geben bei verschiedenen Temperaturen die wärmeren Hautstellen eine Differenz von flachem, die kühleren von steilem Gefälle. Die Extremitäten zeigen den größten Variabilitätskoeffizienten.

Die Umgebungstemperatur ist ein wichtiger Faktor für Hauttemperaturmessungen. Man muß eine Temperatur für den Versuchsraum auswählen, die der neutralen Zone entspricht und auf deren Konstanz muß großer Wert gelegt werden. (Für den bekleideten Menschen liegt die neutrale Zone tiefer als $28,5$ – 30° .)

Kleider (Isolationsmittel) beschränken die Wärmeabgabe und erhöhen die Hauttemperatur, die die Bedeutung einer Zwischentemperatur erhält.

Meist unbedeckte Körperteile haben gewöhnlich die tiefsten Temperaturen außer der Stirn; es kehrt aber die Temperatur von Gesicht und Hand nach Abkühlung rascher zum Ausgangswert zurück. *Ipsen* (26) und *Foged* (11) erklären sich diese Tatsache durch eine gefäßdilatierende Wirkung an unbedeckten Körperpartien. Der

Tonus der Arterien ist durch eine Art Gleichgewichtszustand zwischen dilatierendem und kontrahierendem Reiz bestimmt. Sind die gefäßerweiternden Kräfte zum vornherein stärker, so kommt der Kälte- oder ein anderer kontrahierender Reiz ihnen gegenüber nicht immer ausreichend zur Geltung. An Gesicht und Händen spielt wirklich ein arterienerweiternder nervöser Faktor, sonst wären an diesen Stellen im Winter chronische Arteriospasmen vorhanden.

In diesem Zusammenhang soll vorgreifend auf die sehr rasch erfolgende Erwärmung der Fingerspitzen hingewiesen werden, wenn die durch das Nikotin bedingte Vasokonstriktion einmal überwunden ist. Der ansteigende Schenkel der Temperaturkurve ist meist bedeutend steiler als der abfallende. *Wehrle* und *Multhaupt* (54) fanden ebenfalls, daß das Absinken der Temperatur nach Nikotin länger dauert als der Wiederanstieg. In den Fällen, wo nach Nikotin keine Vasokonstriktion auftritt, ist vielleicht der kontrahierende Reiz zu gering, um den arterienerweiternden nervösen Faktor zu überwinden.

Weitere Momente, die die Hauttemperatur beeinflussen:

Geschlecht: Bei Frauen liegt allgemein eine größere Schwankungsbreite der Hauttemperatur vor und es tritt auch leichter Senkung ein.

Zeitliche Schwankungen: Bei konstanten äußeren Verhältnissen zeigt ein und dieselbe Hautstelle Schwankungen bis zu 2°. Das Arterienlumen ist eben nicht konstant. Im Plethysmogramm unterscheidet man Wellen I–IV. Ordnung. Die Wellen III. Ordnung sind ein unmittelbarer Ausdruck der Reagibilität des Vasomotorenzentrums. Berücksichtigt man Amplitude und Frequenz dieser Wellen (1–5 in der Minute), die schon während der kurzen Zeit eines Versuches schwanken, so wird es verständlich, warum kurz hintereinander vorgenommene Stromvolumenmessungen in einzelnen Fällen bis um das Dreifache variieren, je nachdem die Messung auf der Höhe eines Wellenberges oder während des Wellentales erfolgt. Aus dem gleichen Grund schwanken auch die Hauttemperaturwerte.

Auch an verschiedenen Tagen ist unter gleichen Bedingungen die Durchschnittshauttemperatur bei derselben Person verschieden. *Scheurer* (41) untersuchte, ob diese Schwankungen etwa wetterabhängig seien. Während sich bei keiner typischen Wetterlage eine sichere Abweichung des Mittelwertes der Hauttemperatur vom Durchschnitt aller Tage findet, ist die Streuung der Einzelwerte wetterabhängig. Föhnstage und Tage mit Kaltfronten, die von Wetterföhligen besonders stark empfunden werden, weisen die größte individuelle Streubreite auf. Geringer ist diese an Tagen mit einheitlichen warmen oder kalten Luftmassen, am geringsten bei ausgeprägter Hochdruckwetterlage. Bei Föhn und Fronten fand *de Rudder* (40) eine starke Belastung des gesamten vegetativen Systems, was mit diesen Beobachtungen im Einklang steht.

Je nach der Intervallgröße der höchsten und tiefsten Tagestemperaturen und ihrer Kurve, teilt *Ipsen* (26) die verschiedenen Individuen in Gruppen ein. Die Zahlenstreuung liegt in der ersten Gruppe bei 5°, in der fünften und letzten bei 11°. (Da spielen schon Arteriospasmen mit.) Gewiß werden Leute der letzten Gruppen auch auf Reize hin viel leichter mit Temperaturschwankungen antworten, als die der ersten Gruppen.

Wenn schon die Tagestemperaturen schwanken, so darf man sich nicht wundern, daß die Beantwortung eines Reizes an diversen Tagen ebenfalls Abweichungen zeigt, um so mehr als z. B. die Reaktion auf Nikotin gerade das stark wetterempfindliche vegetative System betrifft.

Es scheint, daß die Tagesschwankungen die Neigung haben, sich abzuflachen, wenn die Leute ohne Nahrungsaufnahme und Muskeltätigkeit sind.

Nahrungszufuhr steigert die Blutzirkulation nicht nur in den Verdauungsorganen, sondern im ganzen Körper. Innerhalb 3 Stunden nach der Mahlzeit steigen die Temperaturen der Extremitäten zu ihren höchsten Werten (spezifisch dynamische Wirkung). Die Dauer dieser Temperaturänderung variiert individuell und hängt auch von der Umgebungstemperatur ab.

Psychische Einwirkung: Geräusche oder Lärm, unerwarteter Besuch, Ansprechen der Versuchsperson werden im Plethysmogramm je nach Sensibilität des Probanden und der Intensität des Reizes mit mehr oder weniger ausgesprochener Volumenabnahme beantwortet. Lust- und Unlustgefühle erweckende Mitteilungen führen zu Volumenänderungen, z. B. das Ertönen des Telefons. Die Latenzzeit beträgt 1–3 Sekunden, die Durchschnittsdauer 70 Sekunden. Der psychische Einfluß einer i. v. Injektion ist bedeutend, und der Einstich wird erst recht mit einer Volumenabnahme beantwortet. Auf schmerzhaft Reize erfolgt immer eine Vasokonstriktion. Die Volumenabnahme der Hand durch Sinnesreize ist nicht nur eine Folge veränderter Herz Tätigkeit und allgemeiner Blutdruckschwankungen, denn sie erfolgt auch nach Drosselung des arterio-venösen Blutz- und -abflusses; sie wird auch durch direkten lokalen Gefäßreflex der Hand, in erster Linie wahrscheinlich der Hautgefäße, bedingt.

Auch suggestiv kann die Hauttemperatur beeinflusst werden.

Mechanische Reize: Durch Reiben steigt die Hauttemperatur je nach Erregbarkeit und Anfangstemperatur an der Einwirkungsstelle innert 5 Minuten um $3-10^{\circ}$ an, und fällt nach 15 Minuten wieder ab. Die Erwärmung ist bis im Umkreis von 2 cm nachweisbar.

Thermische Reize: Abgesehen von örtlichen Reaktionen, erfolgen auch reflektorische auf entfernte Hautpartien. So tritt neben der lokalen auch eine Abkühlung der ganzen übrigen Körperoberfläche durch reflektorische Gefäßkontraktion auf.

Ipsen (26) stellte bei seinen Abkühlungsversuchen fest, daß diese an vorher schon kalten Fingern größer war, und somit eine Abhängigkeit von der primären Durchblutungseinstellung besteht. Auch die Wiedererwärmungskurve verläuft individuell verschieden, je nach der dilatatorischen oder konstriktorischen Tonuslage. Sie ist also von der Arteriolenfunktion abhängig.

Fehlerquellen bei der Messung: Bei der Messung von Oberflächentemperaturen wird die Grenzschicht als Isothermale angesehen.

Das Meßinstrument gibt die Temperatur seines eigenen empfindlichen Teiles an, daher muß dieser so auf die Oberfläche gesetzt werden, daß er deren Temperatur annimmt, d. h., daß der Kontakt gut sein muß. Wenn nämlich neben der Hauttemperatur auch die Lufttemperatur auf das Meßinstrument einwirkt, erhält man zu tiefe Temperaturen. Der Druck beim Aufsetzen darf aber auch nicht zu groß sein, da sonst die Hautstelle gereizt wird und die Messungen innerhalb der nächsten 10–15 Minuten zu hoch ausfallen.

Alle aufgesetzten Instrumente verschieben die Hauttemperatur. Physikalisch findet ein Temperatúrausgleich durch Leitung mit der Eigentemperatur des Apparates statt; je nach dem Grad der Temperaturdifferenz wird die Hauttemperatur verschieden beeinflusst. Ein schlechter Wärmeleiter wird die Temperatur an der Oberfläche erhöhen, ein guter diese von der Oberfläche ableiten, um so mehr je größer die Masse des aufliegenden Körpers ist. Die Meßfläche, d. h. die bedeckte Fläche muß auch deshalb möglichst klein sein, weil die „Bedeckung“ durch die Meßplatte zu Wärmestauung mit zu hohen Temperaturangaben führt. Auch werden durch den Apparat Bestrahlung und Bewindung der Hautstelle gestört. Da sich die Haut nur langsam an das neue „Klima“ adaptiert, wird bei rascher Meßzeit (5 Sekunden) dieser nicht zu vermeidende Fehler verwischt. Alle erwähnten Fehlerquellen können bei rascher Thermometereinstellung vermieden werden.

Applikationsart des Nikotins:

Beim Rauchen besteht keine genaue Dosierungsmöglichkeit. Zu viele Faktoren, die sich nicht kontrollieren lassen, beeinflussen die Größe der Nikotinaufnahme.

Der Rauchvorgang ist eine Kombination einer trockenen und einer Wasserdampfdestillation. Durch die Wärme der Glühzone werden die Nikotinsalze des Tabaks

dissoziiert, und ein Teil des Nikotins verbrennt. Hinter der Glühstelle nimmt die Temperatur ab und das nicht mehr zerstörte Nikotin kondensiert sich wieder mit Wasser und anderen flüchtigen Substanzen, die bei der Aspiration durch die heißen Gase mitgerissen werden.

Der Nikotingehalt im Rauch ist abhängig vom Feuchtigkeitsgehalt des Tabaks. Je trockener dieser ist, umso größer ist die Hitze, die entsteht und dadurch wird mehr Nikotin zerstört. Der Nikotingehalt hängt auch von der Rauchgeschwindigkeit ab: Bei langsamem Rauchen verbrennt ca. 60% Nikotin in der Glutzone, bei raschem nur 20–40%. Die Rauchgeschwindigkeit ist auch der wichtigste Faktor, der bestimmt, wieviel Nikotin in den Hauptstrom geht. Man versteht darunter den Rauchanteil, der in den Mund gelangt, während der Nebenstrom von der Glimmzone in die Zimmerluft entweicht. Die Menge Nikotin, die im Rauch inhaliert wird, nimmt gegen das Ende der schon gerauchten Zigarette immer mehr zu, d. h. der Rauch der zweiten Hälfte ist nikotinreicher als der der ersten.

Die Inhalation ist einer der wichtigsten Faktoren für den Grad der Nikotinresorption. Nicht alles aspirierte Nikotin wird absorbiert, ein Teil wird wieder ausgeatmet und dessen Größe ist von der Tiefe der Inhalation abhängig. Beim gewöhnlichen „Puffen“ wird $\frac{1}{6}$ – $\frac{1}{3}$ des aspirierten Nikotins durch Herausblasen des Tabakrauches wieder ausgestoßen. Nach *Sollmann* (43) wird von den restlichen 60–80% fast alles vom Zungenrücken resorbiert, während *Kionka* (27) nur mit 10–20% Resorption in der Mundhöhle rechnet. Die Dauer des Aufenthaltes des Rauches im Mund spielt eine große Rolle. Beim Rauchen durch die Nase ist die Resorption gesteigert, erst recht beim Inhalieren, wo ein viel größerer Prozentsatz des dampfförmigen Nikotins von der großen Lungenresorptionsfläche festgehalten wird. Nach *Heinz* (20) wird beim Lungenrauchen 5–8mal mehr Nikotin resorbiert als beim Mundrauchen. *Lehmann* (30) rechnet mit einer Resorption von 79% beim Inhalieren, *Sollmann* (43) sogar mit 93–95%.

Wieviel Nikotin aus einer Zigarette aufgenommen wird, ist in Tabelle 2 wiedergegeben.

Tabelle 2. Nikotinaufnahme bei verschiedenem Rauchen.

Autor	Gewöhnliches Rauchen	Inhalieren
<i>Lehmann</i> (30)	0,8–1,5 mg	
<i>Maddock und Collier</i> (33)	2,52 mg	3,33 mg
<i>Sollmann</i> (43)	1,4–3,3 mg	1,7–8,0 mg
<i>Baumberger</i> (2)	66,7 %	88,2 %

Diese uneinheitlichen Resultate sind ein Beweis mehr für die Dosierungsunzulänglichkeiten mit Rauchen.

Der Tabakrauch enthält neben Nikotin noch weitere Substanzen wie Pyridinbasen, Kohlenmonoxyd, Ammoniak, Hydrozyansäure, Sulfozyanide, Phenolkörper, Aldehyde usw. Obwohl die meisten Substanzen in der Menge, wie sie beim Rauchen resorbiert werden, pharmakologisch wirkungslos sind, so gehören doch manche davon zu den Reizstoffen, die reflektorische Gefäßreaktionen hervorrufen können. Sie würden den auf Gefäßwirkungen beruhenden Test störend beeinflussen. Es wurde daher auch aus diesem Grunde zur Nikotineinverleibung nicht rauchen gelassen.

Da beim Rauchen das Nikotin auch per inhalationem aufgenommen wird, wurde zu den Versuchen die Inhalationsmethode angewandt,

um das reine Nikotin möglichst „physiologisch“ einzuverleiben. Neben der Allgemeinwirkung wird die lokale Reaktion über die Lungen ebenfalls erhalten.

Die Bronchialschleimhaut ist zu rascher und ausgiebiger Resorption von Flüssigkeiten befähigt. Besonders wirksam wird diese Fähigkeit durch die große Oberfläche von 150–300 m², die der Bronchialbaum in seinen Verzweigungen bietet. Die intrapulmonale Applikationsart eines Pharmakons kommt durch die Resorption aus den Luftwegen durch die *venae bronchiales* und *venae pulmonales* praktisch einer intravenösen Injektion gleich.

Eine lokale Schädigung durch die inhalierten Pharmaka erfolgt selten, weil wegen der längeren Dauer der Applikation in der Zeiteinheit nur sehr wenig Substanz auf eine rasch resorbierende Fläche gelangt, und sie sich überdies infolge der Struktur dieser Fläche von selbst sehr gleichmäßig verteilt. Die Einzeltröpfchen sind so klein, daß sie beim Auftreffen auf die Schleimhaut nur ganz wenig Zellelemente berühren und sich mit allergrößter Geschwindigkeit durch die aus der Nachbarschaft zuströmende Gewebsflüssigkeit verdünnen. Die Konzentration der Inhalationsflüssigkeit entspricht also nicht der auf der Schleimhaut wirkenden Konzentration.

Die Wahrscheinlichkeit ist recht groß, daß die Hauptmenge eines inhalierten Nebels ohne wesentliche Verluste ziemlich tief in den Bronchialbaum hineindringt. Bei der Inspiration wird nur an stärkeren Krümmungen des Weges etwas Niederschlag haften bleiben. Im Augenblick der Umkehr des Luftstromes wird dann infolge der entstehenden Wirbelbewegungen sich sehr viel von dem inhalierten Nebel auf der Wand der Bronchien niederschlagen. Während der folgenden Ausatmungsphase werden in allen Verzweigungsstellen, besonders bei Einmündung kleinerer Bronchien in merklich größere, weitere Niederschlagsmengen abgesetzt. Diese Hauptlokalisationen des Niederschlages von nebelförmig zugeführter Substanz, konnten in Tierversuchen anatomisch festgestellt werden. Die zerstäubten Flüssigkeitströpfchen dringen sogar in die Alveolen ein, wenn sie die geeignete Größe besitzen und in genügender Dichte in die Luftröhre eindringen.

Es bleibt noch die Frage zu prüfen, wie viele von den eingedrungenen Tröpfchen wieder mit der Ausatemungsluft entweichen.

Die Größe dieses Anteiles ist abhängig vom Atemtypus. Je tiefer die Inspiration, umso größer der niedergeschlagene Anteil des Inspirationsnebels, weil mehr davon in die kleinen Bronchien gelangt, wo das Verhältnis Oberfläche zu Volumen zum Haften bleiben besonders günstig ist. Auch erschwerte Expiration begünstigt die Niederschlagsbildung. Ebenso ist die Tröpfchengröße des Inhalationsnebels wesentlich. Durchschnittlich ist der exhalierter Anteil mit ungefähr 20% zu veranschlagen (zitiert nach Geiser, Staub und Schaub, 14).

Weitere Verluste entstehen durch Rückstand im Inhalationssystem (Schläuche und Mundstück), Ventilundichtigkeit und Niederschlag im Mund der Versuchsperson.

Die Größe der in den Luftwegen der Versuchsperson zurückbleibenden Inhalationsnebelmenge schwankt zwischen 40–50% (*H. Schäffer* und *K. Friedländer*: Z. exp. Med. 50, 64, 1926).

Zur Erzielung so guter Resultate braucht es besonders fein ausgebaute Zerstäuber. Nach *Heubner* (20/21) sind die optimalen Größen für Zerstäubungsapparate folgende: Nebelmenge 12 Liter/Minute bei vorhandenem Sammelbeutel, Nebeldichte 30 mm³/Liter, Zerstäubungsdruck 1–1,5 Atmosphären, mittlerer Durchmesser der Nebeltröpfchen 5–20 μ .

Die Inhalation ermöglicht eine therapeutisch ausreichende Dosierung. Als Beispiel diene die sehr erfolgreiche Inhalationstherapie mit Penicillinaerosolen zur Pneumoniebehandlung nach *Staub* (45). In 70% der Fälle entfieberten die Patienten nach 12–72 Stunden bei 2 Inhalationen von 50 000 E in 24 Stunden. Neben der Allgemeinwirkung ist die direkte in den erkrankten Lungen ebenfalls bedeutungsvoll.

Versuchsanordnung

Zur Hauttemperaturmessung wurde ein elektrisches Widerstandsthermometer verwendet. Das Meßprinzip beruht darauf, daß sich der Widerstand der meisten Metalle mit der Temperatur ändert; er steigt gleichmäßig mit der Temperatur um etwa 4—6 % je 10° an. Diese Änderung des elektrischen Widerstandes kann nach dem Prinzip der Wheatstoneschen Brücke gemessen werden, wobei in praxi anstatt des Schleifdrahtes feste abgestufte Widerstände treten, die für den Meßdraht einen ganz bestimmten Widerstand und damit Temperatur angeben, wenn in der betreffenden Stellung das Galvanometer 0 zeigt. Man kann so die Einstellung der Widerstände etwa auf 34°, 36° usw. eichen, d. h. wenn z. B. bei der Stellung des Stöpsels auf 36 der Meßdraht gerade 36° hat, ist das Galvanometer stromlos. Weicht der Meßdraht von 36° ab, so erfolgt ein Ausschlag, der dem Widerstands- und damit dem Temperaturunterschied proportional ist. Vor jedem Versuch wird durch Stöpselstellung der Apparat neu geeicht. Als Stromquelle dient eine Batterie; als Galvanometer kann jedes hochohmige Instrument genügender Empfindlichkeit benützt werden. Dünne Drähte, vor allem aus Platin, Eisen, Nickel oder Kupfer werden als Meßwiderstände verwendet.

Der für die Versuche gebrauchte Apparat *Dermalor* (von McKesson) arbeitet mit einer Fehlergrenze unter 2%. Innert 5 Sekunden läßt sich die Hauttemperatur direkt ablesen, da das Galvanometer auf Temperaturen geeicht ist. Jedes Grad Celsius ist in 5 Skalenteile unterteilt. Die Galvanometernadel taucht in eine Flüssigkeit, die längere Oszillationen abbremsen soll. Der Halter des Aufsetzgerätes besteht aus plastischem Stoff, an dessen Ende ein feiner gewundener Draht von 8/1000 mm Durchmesser so aufgewickelt ist, daß möglichst viel davon in direktem Kontakt mit der Haut steht. Der Durchmesser der empfindlichen Fläche beträgt 12,5 mm.

Inhalationsgerät: Es wurde mit dem von *Geiser, Staub* und *Schaub* (13/14) beschriebenen Inhalationsgerät Type: PJ 2 (Hersteller E. Schwob, Basel) gearbeitet. Es besteht aus einer Molekularzerstäuberdüse und einem Glaskolben, dessen unteres Ende in einem 20 cm³ fassenden, abnehmbaren, geeichten Flüssigkeitsbehälter mündet und dessen T-förmig ausgebildetes oberes Ende den Anschluß an Gesichtsmaske und Atembeutel gestattet. Die Apparatur bietet einige Vorteile. Die Düse besitzt eine doppelte Regulationsmöglichkeit. Es können sowohl der Luftaustritt aus der Düse als auch der Flüssigkeitsdurchtritt unabhängig voneinander reguliert werden. Die Benützung eines relativ großen Glaskolbens bedingt eine starke Expansion der Luft nach dem Austritt aus der Düse. Das hat zur Folge, daß die größeren Nebeltröpfchen sich niederschlagen. Das Steigrohr ist so angebracht, daß die vorgelegte Flüssigkeit bis zum letzten Tropfen zerstäubt werden kann. Als Atmungssack dient ein Gummibeutel von 2 Litern Fassungsvermögen. Eine kleine, Mund- und Nasenöffnung umfassende Metallmaske mit Ausatemungsventil erlaubt eine Inhalation, die nicht anstrengend ist und eine optimale Auswertung des inhalierten Stoffes gestattet. Zum Betrieb der Inhalation wird ein Druckluftmotor benützt. Bei einer Luftmenge von 20 Liter/Minute und einem Druck von 1,2 atü lassen sich innert 50 Minuten 20 cm³ Flüssigkeit zerstäuben. Es entsteht dabei eine mittlere Nebeldichte von 20 mm³/Liter. Die Nebeltemperatur liegt dabei ca. 5° unter der Raumtemperatur. Die mittlere Größe der Nebeltröpfchen beträgt unter diesen Bedingungen bei fluoreszenzmikroskopischer

Messung nach dem Hückel'schen Verfahren $2,5 \mu$. Der Nebel ist homogen. Die Apparatur liefert also einen dichten, feinen und homogenen Nebel.

Die Versuche wurden an gesunden jungen Rauchern und Nichtrauchern beiderlei Geschlechts, meist Studenten im Alter von 20—30 Jahren gemacht. Zum Vergleich wurden einige ältere Leute, sowie Hypertoniker und vegetativ Labile zugezogen.

Die Versuche wurden frühestens 2 Stunden nach dem Frühstück oder 3 Stunden nach der Hauptmahlzeit begonnen.

Mehrmalige Prüfungen an der gleichen Versuchsperson fanden jedesmal um dieselbe Zeit statt, um Abweichungen der Reaktion durch den Tageszyklus zu vermeiden.

Von Rauchern wurde vorher mindestens eine zweistündige Abstinenzzeit eingehalten.

Die Versuchspersonen saßen ruhig, bequem angelehnt auf einem Stuhl in einem Zimmer von $22\text{--}25^\circ \text{C}$ je nach Untersuchungstag. Jede Bewegung war strengstens untersagt. Nur das Aufsetzen. Halten und Wiederhinlegen der Maske war erlaubt, weil eine Drittperson diese Arbeit aus Rücksicht auf die Psyche der Versuchsperson nicht übernehmen konnte, um ein störendes Überraschungsmoment zu vermeiden. Die zu messende Hand wurde in Außenrotation ohne jede Verkrampfung auf ein oberhalb Schoßhöhe angebrachtes Holzgestell gelegt. Auf diese Weise wurde eine Isolation der Hand von der Schoßwärme und die horizontale Lage von Unterarm und Hand erreicht. Bei erhobener Extremität fällt nämlich die Hauttemperatur der Finger; hängt sie herunter, so steigt die Temperatur an. Diese Veränderungen dauern bis zu 30 Minuten nach der Lageänderung an. Die horizontale Lage der Extremität ist daher die geeignetste.

Der psychische Faktor kann in keinem Fall ganz ausgeschaltet werden, da ja schon Gedanken die Hauttemperatur beeinflussen. Um den Versuchspersonen Angst und Unruhe wegzunehmen, wurden sie über den Untersuchungsgang aufgeklärt, doch wurde ihnen nichts über die erwartete Reaktion ausgesagt, um ihr suggestives Zustandekommen zu verhüten. Gerade weil die Psyche zu heftigen Gefäßreaktionen führt, die unter Umständen größer sein können als die pharmakologische Wirkung, muß man die Versuchsanordnung möglichst einfach wählen.

Das autonome Nervensystem führt die Impulse dem gesamten peripheren Gefäßsystem zu, daher genügt es nur die Fingerzirkulation zu bestimmen. Da ferner die Temperaturschwankungen zweier symmetrischer Körperstellen ziemlich parallel gehen, so genügt es, eine Seite zu messen, wenn man weiß, daß keine krankhaft verändert ist.

Als Meßstellen wurden die Fingerbeeren gewählt wegen der blutreichen spezialisierten Haut mit arterio-venösen Anastomosen, die auf Impulse der

Vasomotorik mit ihrem Wechsel des peripheren Tonus besonders empfindlich reagieren.

Im speziellen Fall der Prüfung der Nikotinwirkung ist der Fingerkuppenmessung auch deshalb der Vorzug zu geben, weil dort die Nikotinasokonstriktion am deutlichsten ist, und einzig die vom Nikotin beeinflusste Hautdurchblutung registriert wird, ohne störenden Einfluß von Seiten der Muskeln.

Mit der Inhalation wurde erst begonnen, wenn die Versuchsperson nurmehr geringe Hauttemperaturschwankungen aufwies; diese schwinden ja nie ganz.

Zur Inhalation wurde eine Nikotinlösung 1:5000 verwendet, von der während der Inhalationsdauer von 12 Minuten bei 1 atü 5 ccm vernebelten; dies entspricht der Inhalation von ca. 1 mg Nikotinbase. Zur Inhalation von 2 und 3 mg Nikotin in derselben Zeiteinheit wurden entsprechend konzentriertere Lösungen zerstäubt. Um bei Inhalation von 4 und mehr Milligramm die Reizwirkung durch zu hohe Konzentration zu vermeiden, wurde von der Lösung 3:5000 durch Änderung des Druckes und der Düsenweite in der Zeiteinheit entsprechend mehr Nikotinlösung zerstäubt.

Als Kontrollversuch wurden 5 ccm Wasser unter den gleichen Bedingungen in 12 Minuten vernebelt.

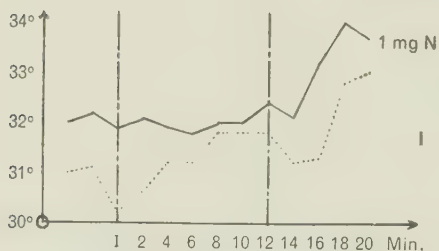
Die Hauttemperatur wurde alle 2 Minuten, vor, während und nach der Inhalation registriert. Die Messungen fielen mit Beginn und Ende der Inhalation zusammen.

Aus den 5 Werten der Fingerkuppenmessung einer Hand wurde der Durchschnitt auf die 2. Dezimale genau errechnet. Auf den Kurven sind Werte unter $0,05^\circ$ kassiert, Werte von $0,05^\circ$ und darüber sind auf das nächste Zehntel aufgerundet worden.

Bei allen wiedergegebenen Kurven bedeutet die schwarze ausgezogene Linie die Reaktionskurve auf Nikotin, während die punktierte Linie den Wasserkontrollversuch bedeutet. Gestrichelt ist die Reaktion auf die Adrenalininhalation eingezeichnet, mit Punkt-Strich diejenige auf Dihydroergotamin.

Auf der Ordinate sind die Hauttemperaturen vermerkt, auf der Abszisse die Zeit. Der Durchschnitt der Messungen vor der Inhalation wurde als erster, die letzte Messung vorher als zweiter Wert in die Kurve eingetragen. Der Beginn, sowie das Ende der Inhalation sind mit einem senkrechten Strich bezeichnet.

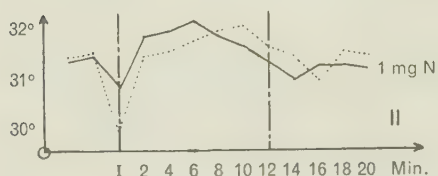
Versuchsergebnisse



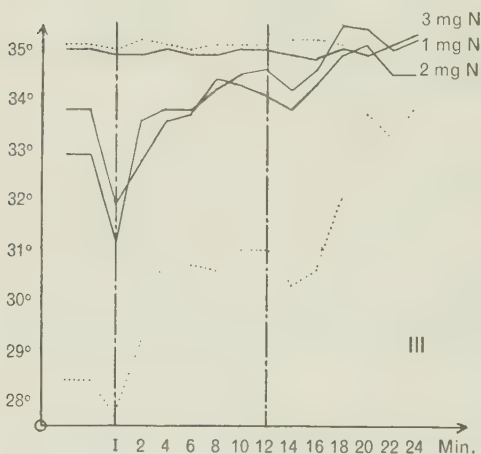
Erläuterung der Kurven:

— N = Nikotin
 = Wasser,
 --- = Adrenalin (A),
 - - - = Nikotin + Dihydroergotamin (DHE).

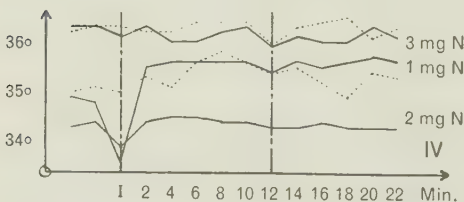
I = Inhalationsbeginn



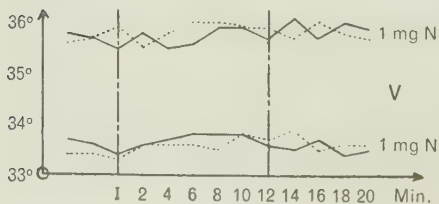
Kurve I und II sollen zeigen, wie wichtig der Kontrollversuch mit Wasser ist. Ein Temperaturanstieg oder -abfall, den man als Nikotinreaktion ansehen könnte, erfolgt fast in paralleler Kurve mit Wasser und ist einzig durch die Inhalation bedingt.



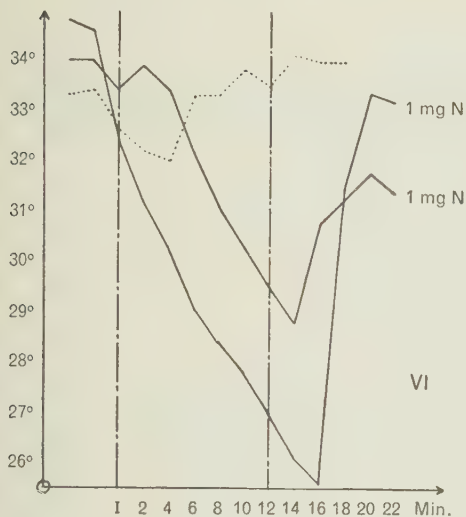
Kurve III zeigt wieder dasselbe, sowie ein Ausbleiben der Nikotinasokonstriktion auf die Inhalation von 1, 2 und 3 mg Nikotin bei einem Nichtraucher.



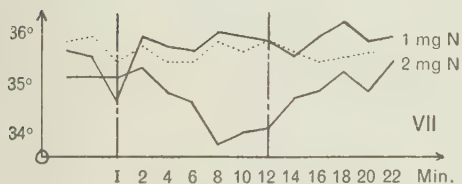
Kurve IV: Dasselbe bei einem mäßigen Raucher.



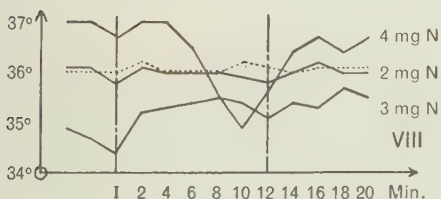
Kurve V: Trotz leichten toxischen Symptomen bei einem Nichtraucher, fehlt jede Nikotinwirkung auf die Gefäße.



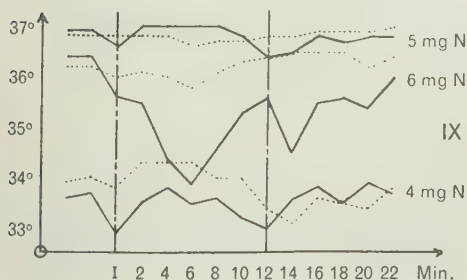
Kurve VI: Stark positive Reaktion bei einer Nichtraucherin.



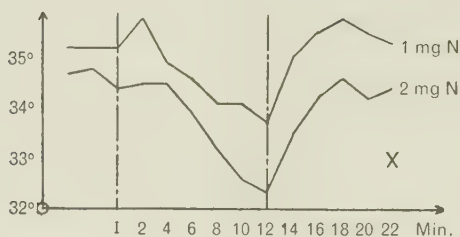
Kurve VII: Während auf 1 mg Nikotin jegliche Reaktion fehlt, tritt bei 2 mg die Vasokonstriktion auf (Nichtraucher).



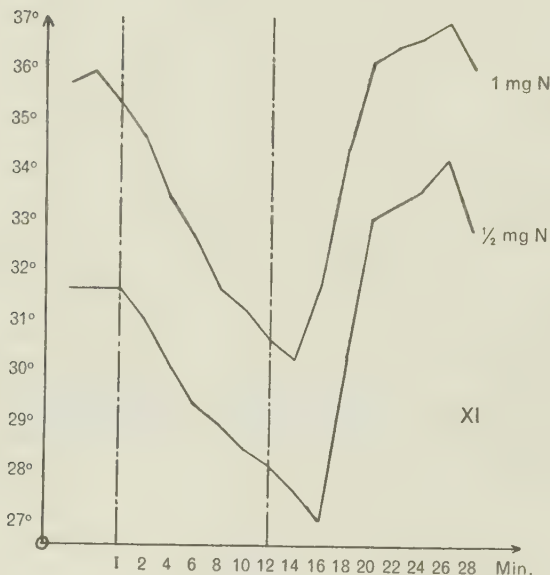
Kurve VIII: Die Vasokonstriktion auf die Nikotininhalation tritt erst bei 4 mg ein (Nichtraucherin).



Kurve IX: Dieser starke Raucher reagiert erst auf 6 mg!



Kurve X: Nikotinvasokonstriktion auf 1 und 2 mg bei einem starken Raucher. Kein großer Unterschied zwischen beiden Kurven.



Kurve XI: Äußerst starke Reaktion einer Nichtraucherin bereits auf $\frac{1}{2}$ mg Nikotin.

Die auf 1 mg erfolgende Vasokonstriktion ist nicht viel größer.

Bei der Gegenregulation erreicht die Hauttemperatur höhere Werte als der Ausgangstemperatur entspricht.

Die häufig auftretende Hauttemperatursenkung, die mit dem Beginn der Inhalation zusammenfällt, ist ein reflektorischer Vorgang von nur kurzer Dauer.

Allgemein kann man sagen, daß die nikotinbedingte Vasokonstriktion zwischen der 2. und 6. Minute nach Inhalationsbeginn auftritt. Der Beginn der Wiedererwärmung fällt nur selten mit dem Ende der Nikotinaufnahme zusammen, sie beginnt entweder noch während der Inhalationsdauer, oder sie verzögert sich um einige Minuten.

Trotz den kleinen zur Inhalation gebotenen Nikotinmengen von 1 und 2 mg, traten bereits einige toxische Symptome auf, speziell bei Nichtrauchern. Dazu gehörten Prickeln in den Fingern, Blässe, Schweißausbruch, Übelkeit, Schwindel, Tremor und Kopfschmerzen, letztere meist erst nach einer längeren Latenz. Am häufigsten zeigte sich Schwindel von 10–30 Minuten Dauer. Wenn sich bei starken Rauchern bei hohen Nikotindosen

(3—6 mg) ein toxischer Effekt zeigte, so war er nach 2—3 Minuten bereits wieder verschwunden. Diese toxischen Symptome standen in gar keinem Zusammenhang mit der Nikotingefäßreaktion (vgl. Kurve V).

Was die untersuchte Nikotin-Vasokonstriktion anbelangt, sei auf Tabelle 3 verwiesen (vgl. Kurven I—XI).

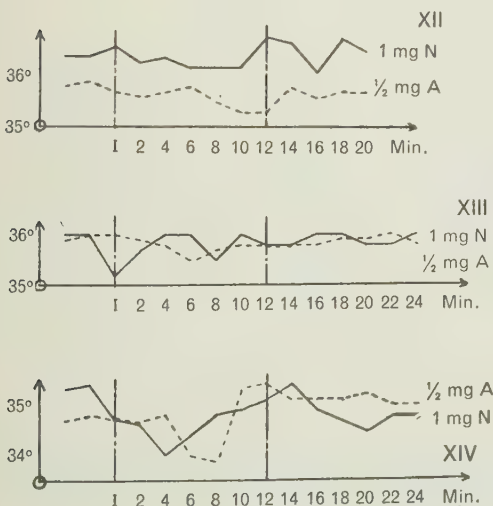
Von den untersuchten Hypertonikern, die auf Tabelle 3 nicht figurieren, zeigte keiner eine Vasokonstriktion (vgl. S. 7).

Die vegetativ Labilen wiesen sehr uneinheitliche und wechselnde Resultate auf, entsprechend ihrer schwankenden Tonuslage.

Da Adrenalin ebenfalls den vegetativen Tonus beeinflußt und eine periphere Vasokonstriktion hervorruft, und in der Literatur die Frage der Adrenalinausschüttung nach Nikotingaben zur Diskussion steht, wurden vergleichsweise auch mit dieser Substanz Versuche unternommen. $\frac{1}{2}$ mg Adrenalin wurde mit 1 mg Nikotin in Parallele gesetzt.

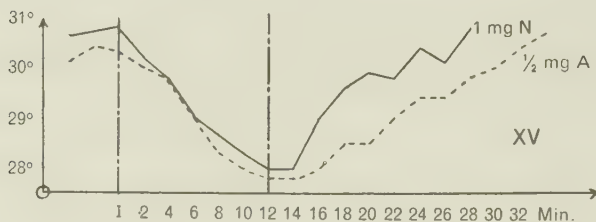
Adrenalin wurde aus 1-cm³-Ampullen (Adrenalinum hydrochloricum) zu je 0,0005 und 0,001 mit 4 cm³ Wasser verdünnt zur Inhalation geboten. Es ließ sich leider nicht vermeiden, daß die Adrenalinlösung bereits während der Inhalation sich zu oxydieren begann.

Resultate mit Adrenalin: (vgl. Kurven XII—XVI). Mit Adrenalin wurden 11 Versuchspersonen geprüft (5 Männer und 6 Frauen). 2 Männer und 4 Frauen wiesen eine Adrenalinvasokonstriktion auf, dieselben, die schon auf Nikotin positiv reagiert hatten.

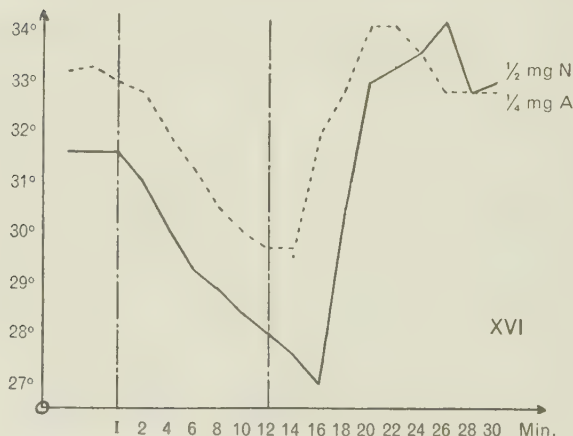


Diese beiden Kurven XII und XIII bei einem Nichtraucher bzw. bei einer Nichtraucherin zeigen ein Fehlen jeglicher Reaktion sowohl auf Nikotin wie auch auf Adrenalin.

Kurve XIV: Sowohl auf Nikotin wie auf Adrenalin erfolgt eine Vasokonstriktion.

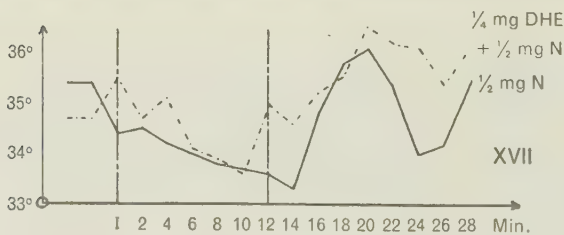


Kurve XV: Nikotin- und Adrenalinreaktionskurven verlaufen fast parallel.

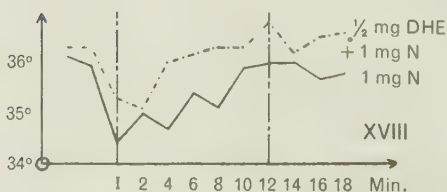


Kurve XVI: Sowohl auf $\frac{1}{2}$ mg Nikotin, wie auf $\frac{1}{4}$ mg Adrenalin tritt eine sehr starke Vasokonstriktion auf.

Zur Klärung der Frage, ob ein Sympathicolyticum die Nikotinreaktion abschwächt, wurde $\frac{1}{2}$ cm³ der Ampullen Dihydroergotamin Sandoz (DHE 45) = 0.5 mg mit der gebräuchlichen Nikotininlösung gemischt zur Inhalation gebracht, nachdem vorher ein Kontrollversuch mit reiner Nikotininlösung vorgenommen wurde (vgl. Kurven XVII und XVIII).



Kurven XVII und XVIII zeigen, daß bei der Mischinhalation von Nikotin und Dihydroergotamin (DHE) die Reaktion schwächer ist als bei dem vorher erfolgten Kontrollversuch mit reiner Nikotininlösung.



Die Gegenregulation tritt früher ein und die Wiedererwärmung ist größer.

Resultate mit Dihydroergotamin: DHE schwächt die Nikotinreaktion ab; die Wiedererwärmung ist größer und tritt auch früher ein.

Tabelle 3. Versuchsergebnisse mit Nikotin.

				N-R	M R	S R
Total untersucht:	52 Vp.	davon 35 Männer und 17 Frauen		11 13	13 2	11 2
Auf die Inhalation von 1 mg Nikotin reagierten mit Vasokonstriktion:	10 Vp.	davon 2 Männer — 6 % und 8 Frauen — 47 %		1 6	1 1	1 1
Versuchspersonen unter 30 Jahren:	40 Vp.	davon 31 Männer und 9 Frauen		8 7	12	11 2
Von ihnen reagierten auf 1 mg Nikotin:	6 Vp.	davon 1 Mann — 3 % und 5 Frauen — 55,5 %		4		1 1
Versuchspersonen über 30 Jahren:	12 Vp.	davon 4 Männer und 8 Frauen		3 6	2	1
Von ihnen reagierten auf 1 mg Nikotin:	4 Vp.	davon 1 Mann — 25 % und 3 Frauen — 37,5 %		1 2	1	
Mit 2 mg Nikotin wurden geprüft: 22 Vp. Zu den 5, die schon auf 1 mg positiv reagierten, wies nun noch eine 6. Vasokonstriktion auf. Mit 3 mg Nikotin wurden geprüft: 8 Vp. Zu den 6, die auf 2 mg positiv reagierten, trat keine neue hinzu. Mit 4 mg Nikotin wurden geprüft: 2 Vp. wovon nur 1 positiv reagierte, die auf 1—3 mg keine Vasokonstriktion gezeigt hatte. Mit 5 mg Nikotin wurden geprüft: 1 Vp. mit negativem Resultat. Mit 6 mg Nikotin wurden geprüft: 1 Vp. Während diese auf 1—5 mg negativ reagiert hatte, antwortete sie nun mit einer Vasokonstriktion.						
N-R = Nichtraucher, M R = Mäßiger Raucher, S R = Starker Raucher, Vp. = Versuchsperson.						

Diskussion

Aus den Versuchen ergibt sich ein unterschiedliches Verhalten einzelner Versuchspersonen auf die gleiche Nikotinmenge. Je nach der Höhe der Nikotindosis, bei der eine positive Reaktion, d. h. eine Vasokonstriktion auftritt, kann auf größere oder kleinere individuelle Nikotinempfindlichkeit geschlossen werden.

Daß von anderen Autoren beim Rauchen viel häufiger positive Gefäßreaktionen nachgewiesen wurden, als dies bei vorliegender Versuchsanordnung gelang, hat folgende Gründe:

Die Gefäßreaktion beim Rauchen beruht sicher zum Teil auf einer nikotinbedingten Vasokonstriktion, weil beim Filtrieren des Tabakrauches durch mit Eisenchlorid

befeuchtete Watte, die einen Teil des Nikotins zurückhält, die kardiovaskulären Erscheinungen geringer werden.

Diese Reaktion ist aber auch wieder nur zum Teil nikotinbedingt, denn auch nach dem Rauchen entnikotinierter Zigaretten tritt eine Gefäßkontraktion auf, deren Entstehung eine andere Ursache haben muß.

Ferner wird die Rauchwirkung beim Inhalieren deutlicher; die Temperatursenkung ist dabei nicht nur größer als beim gewöhnlichen „Paffen“, sie dauert auch länger an. *Franke* und *Hertzmänn* (12) wiesen sogar beim „Paffen“ einer nicht angezündeten Zigarette eine Vasokonstriktion nach, und *Mulinos* und *Shulman* (35) zeigten, daß die Luftinhalation allein eine fast ebenso große Vasokonstriktion hervorruft als die Rauchinhalation. Es war ihnen auch möglich, die beim Rauchen in den Nagelfalzkapillaren auftretende Verlangsamung oder Stase des Blutstromes mit spastischen Phänomenen der Schlingen, die kurz nach dem Inhalieren beginnt und einige Sekunden anhält, auch nach einem gewöhnlichen tiefen Atemzug nachzuweisen.

Danach scheint die Annahme, daß die Gefäßwirkung beim Rauchen hauptsächlich durch tiefe Inspiration bedingt ist, sehr wahrscheinlich.

Zur Klärung dieser Frage sind die plethymosgraphischen Untersuchungen respiratorischer Reize besonders wichtig.

Ein einmaliger tiefer Atemzug wird regelmäßig von einer erheblichen Volumensenkung gefolgt, an die sich meist in der Zeit von 2–11 darauffolgenden normalen Atemzügen ein Wiederanstieg zum alten Niveau (bisweilen auch darüber hinaus) anschließt. *Cerletti* (7) findet sogar auf forcierte tiefe Einatmung einen Volumenabfall, der im Mittel über 1 Minute anhält. Der Inspirationseffekt, sowohl bezüglich des Volumenabfalles als auch seiner Dauer schwankt bei ein und derselben Versuchsperson sehr erheblich. Die größte Volumenänderung entspricht 1% des im Plethysmographen eingeschlossenen Fingerendes. Der Hauttemperaturabfall beträgt 1–3%.

Die Gefäßreaktion erfolgt immer an Hand und Fuß gleichzeitig, ist aber an der Hand ausgesprochener, wie bei der Hautvasokonstriktion beim Rauchen.

Die Zusammensetzung der eingeatmeten Luft und ihre Temperatur sind für die Entstehung der Gefäßreaktion bedeutungslos, dagegen sind Thoraxatmung und inspiratorische Atemphase wichtig. Wahrscheinlich entsteht der afferente Reiz in der Thoraxwand bei deren Ausdehnung und wird durch die nervi intercostales weitergeleitet.

Das Ausmaß der Vasokonstriktion wird vom Gefäßtonus beeinflusst. Die Wirkung vertiefter Atmung ist abgeschwächt oder bleibt sogar ganz aus, wenn die Hautgefäße im Dienste der Wärmeregulation stark erweitert sind, oder wenn der Vasomotorentonus bereits erhöht ist. In diesem Falle kann sogar ein gegenteiliger Inspirationseffekt eintreten.

Die Änderung der Durchblutung mit dem Atemtypus fällt bei lumbaler Gangliektomie weg. Ebenso fehlt sie an einer entnervten oder gelähmten Extremität oder an einem sympathektomierten Glied. Sie beruht also auf einem vasokonstriktorischen Reflex. Da Hand und Fuß gleich reagieren, muß man ein höher geordnetes Reflexzentrum annehmen, evtl. auch eine Auswirkung des stark inspiratorischen Impulses des Atemzentrums über „die Brücke der gemeinsamen Stammasse“ (*Heß*, 21) auf das Vasomotorenzentrum.

Außer dem Reflexmechanismus durch tiefe Inhalation tritt beim Rauchen noch eine Reflexauslösung ins Spiel, bevor Nikotin resorbiert ist. Es ist die Reizwirkung auf die Schleimhäute, die außer durch Nikotin noch durch Nebenprodukte des Tabakrauches wie Ammoniak, Pyridinbasen, Phenolkörper, verschiedene Aldehyde usw. bedingt ist.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß die Vasokonstriktion beim Rauchen 3 verschiedene Ursachen hat, die sich mehr oder weniger summieren:

1. Die pharmakologische Aktivität des Nikotins.
2. Die reflektorische Wirkung der tiefen Inhalation.
3. Der Reiz des Rauchens auf die Schleimhäute des Atemtraktes, der via Sympathikusreiz eine reflektorische periphere Vasokonstriktion hervorruft.

Von diesen 3 Ursachen der Vasokonstriktion, die sich beim Rauchen kombinieren, spielt in unseren Versuchen nur die erste. Bei der Inhalation wurde nämlich auf ruhiges, gleichmäßiges, nicht vertieftes Atmen geachtet, um den 2. Faktor ausschalten zu können. Gewiß hatte die Nikotinlösung trotz der starken Verdünnung noch leicht reizende Wirkung, doch fehlten ihr die zusätzlichen Reizkörper des Tabakrauches, so daß auch die dritte Komponente der Rauchvasokonstriktionswirkung in unseren Versuchen kaum eine Rolle spielte.

Der geringere vasokonstriktorische Effekt findet also in der unterschiedlichen Versuchsanordnung seine volle Erklärung. Dafür liegt eine eindeutige Versuchsanordnung vor.

Zur Beantwortung der Frage nach dem Einfluß der vegetativen Tonuslage auf die Nikotinreaktion muß vorerst die Pharmakologie des Nikotins kurz besprochen werden.

Die pharmakologische Nikotinwirkung besteht in einer Anregung des gesamten Nerven-Systems, des zentralen wie des peripheren, die von einer Hemmung gefolgt wird. Die Anregung dauert meist so lange wie die Resorptionszeit. Neben einer Beeinflussung der Nervenfasern selbst und der Endverzweigungen der vegetativen Nerven, sowie einer direkten lokalen Wirkung auf die glatte Muskulatur, erstreckt sich die Hauptwirkung auf die Synapsen der Ganglien des autonomen Nervensystems. Sämtliche postganglionären Fasern werden erst erregt, dann gelähmt.

An Hand der Resultate der vorliegenden Versuche ist es wichtig, entscheiden zu können, ob die Parallelität zwischen Nikotin- und Adrenalinreaktion (vgl. Kurven XII–XVI) bloß eine zufällige ist, oder ob eine innere Abhängigkeit zwischen beiden Substanzen besteht.

Zahlreiche Autoren fanden an Tierversuchen nach Nikotingaben eine Steigerung der Blutzuckerwerte: (*Imahasi* (25) an Kaninchen, wobei die Hyperglykämie durch Yohimbin gehemmt und durch Atropin verstärkt wurde, *Burstein* und *Goldenberg* (4) an Hunden). *Töppner* (51) gelang es, bei Tier und Mensch eine übereinstimmende diphasische, zuerst hyper-, dann hypoglykämische Zuckerkurve zu finden.

Zahlreiche Autoren — eine Ausnahme bilden nur *Cates* und *Giovanaszzi* (6) — fanden schon nach Rauchen von Zigaretten, bei Rauchern wie bei Nichtraucher einen Blutzuckeranstieg. Die gründlichsten Untersuchungen über die Einwirkung des Tabakrauches auf den Blutzucker stammen von *Lundberg* und *Thyselius-Lundberg* (32). Sie ließen 2 Zigaretten in 7 Minuten rauchen. Sofort oder einige Minuten nach dem Beginn des Rauchens erfolgte ein Anstieg der Blutzuckerkurve, die ihr Maximum nach 2–6 Minuten erreichte. Fast stets wurde einige Minuten nach dem Rauchen der Ausgangswert wieder erreicht, oft schloß sich auch eine negative Phase an. Die genannten Autoren deuten die Blutzuckerkurve als Adrenalinreaktion, wie *Sollmann* (43) und *Goetz* (15). *Haggard* und *Greenberg* (18) erklären die erhöhte

Konzentration des Blutzuckers durch eine nikotinbedingte Adrenalinausschüttung, die Leber- und Muskelglykogen mobilisiert. Sekundär wird die Kohlehydratverbrennung gesteigert. *Sollmann* (43) erwähnt auch nach mäßigem Rauchen eine Erhöhung des Grundumsatzes um 5—10% für die Dauer von ca. 45 Minuten.

Im Gegensatz zum normalen Blutzuckergehalt, werden weder alimen-täre noch diabetische Hyperglykämie durch Nikotin wesentlich beein-flußt.

Kobro (28) machte zur Klärung der Frage der Adrenalinsekretion nach Nikotin zahlreiche Tierversuche an Kaninchen. Es gelang ihm, nach Niko-tininjektionen im venösen Blut aus dem Ohr der Versuchstiere wirklich einen Adrenalinanstieg von durchschnittlich 131% des mittleren Ausgangs-wertes nachzuweisen. Das Adrenalin wurde nach modifizierter Methode von *Whitehorn* mit stufenphotometrischer Ablesung bestimmt. Weitere Ver-suche zeigten, daß Nikotin nicht nur eine vermehrte Ausscheidung, sondern auch eine gesteigerte Neubildung von Adrenalin bewirkt und daß diese Wirkung auch nach Durchtrennung der nervi splanchnici und anscheinend in demselben Ausmaß erfolgt.

Da das Nebennierenmark genetisch und morphologisch als ein modifi-ziertes autonomes Ganglion zu betrachten ist, bedeutet die erregende Ni-kotinwirkung auf das Nebennierenmark nur eine Teilwirkung der gene-rellen Erregung der präganglionären Splanchnikusfasern.

Kobro zeigt an seinen Versuchen an Kaninchen weiter, daß das Ausmaß der untersuchten Veränderungen von der Größe der Nikotindosis unab-hängig ist, sobald diese einen Minimalwert erreicht hat, wenn sich auch die Tendenz einer stärkeren und besonders länger dauernden Reaktion nach den größten Dosen erkennen läßt. Die Proportion zwischen Stimulus und Reaktionsgrad ist hier sehr gering; es scheint sich eher um eine Schwellen-reaktion zu handeln.

Auch Versuche anderer Autoren über Blutzuckersteigerung an Hunden deuten darauf hin, daß es sich bei der Adrenalinausschüttung auf Nikotin-gaben um ein Alles- oder Nichtsgesetz handelt.

Das durch Nikotinwirkung ausgeschüttete Adrenalin wirkt aber nicht nur auf den Blutzucker. *Camponnetto* (5) wies nach i. m. Nikotininjektion neben der Blutzuckersteigerung auch eine Erhöhung der Puls- und Atem-frequenz nach, die erst mit sinkender Blutzuckerkurve wieder abnahmen. Die Nikotinwirkung auf Puls und Blutdruck wird durch Adrenalin mitbe-dingt. Die von *Colas* und *Wertheimer* (8) nachgewiesene Pulsbeschleunigung nach Nikotin, auch wenn die äußeren Herznerven nicht mehr intakt sind, sowie der Blutdruckanstieg nach Zerstörung von Rückenmark und Medulla sind Adrenalinwirkungen.

Es gibt Personen, bei denen beim Rauchen der Blutdruck unverändert bleibt, weil ihnen wahrscheinlich die periphere Blutdruckbeeinflussung durch die Adrenalinausschüttung fehlt. Diese Personen zeigen auf das Rauchen auch keine Abnahme des peripheren Blutstromes.

Die Gefäßwirkung nach Nikotin wird nicht allein über das Vasomotorenzentrum und das sympathische Nervensystem hervorgerufen, sie wird auch durch das peripher gefäßwirksame Adrenalin mitbedingt.

Bei jeder Gefäßbeantwortung einer Extremität muß man zwischen Haut- und Muskeldurchblutung unterscheiden, die sich oft antagonistisch verhalten. Die Vasokonstriktion nach Nikotin ist recht ausgedehnt, bleibt aber auf die Hautgefäße beschränkt. An Hand von Blutstrommessungen zeigen die Muskelgefäße vermutlich sogar eine geringe Dilatation. Diese kann aktiv erfolgen, oder die Muskeldurchströmung wird passiv durch die Hautgefäßkonstriktion verbessert. Wird Adrenalin i. v. injiziert, erfolgt ein Hauttemperaturabfall und eine Erwärmung der Muskeln; die Finger zeigen eine Vasokonstriktion, während der Blutstrom zunimmt. Adrenalin erweitert die Muskelgefäße.

Diese übereinstimmende, auf die Hautgefäße beschränkte Wirkung von Nikotin und Adrenalin, sowie die zeitliche Übereinstimmung der Blutzuckerkurve nach Rauchen (*Lundberg* und *Thyselius-Lundberg*, 32) mit Eintritt und Ende der Nikotinasokonstriktion bei den Inhalationsversuchen, sowie 3. die Übereinstimmung der Schwellenreaktion der Adrenalinausschüttung mit den Resultaten der Vasokonstriktion mit steigender Nikotinmenge (vgl. Kurven VII–XI) unterstützen die Ansicht, daß die Nikotinasokonstriktion hauptsächlich durch die Adrenalinausschüttung bedingt ist. Das Adrenalin wirkt sowohl direkt auf die Gefäße, als auch indirekt über die Beeinflussung des sympathischen Nervensystems.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß der Gefäßeffekt beim Rauchen oder bei den Nikotininhalationen nicht proportional der Menge des absorbierten Nikotins ist, daß vielmehr bei einem gewissen Schwellenwert, der durch Gewöhnung nicht beeinflußt zu werden scheint, die Adrenalinausschüttung in Funktion tritt.

Ein und dieselbe Dosis Nikotin kann bei verschiedenen Tieren einen unterschiedlichen Grad von Hyperadrenalinämie auslösen, wie auch die nämliche AdrenalinKonzentration bei verschiedenen Tieren die Folge verschiedener Nikotindosen sein kann. Diese primäre Variation der Adrenalinausscheidung nach Nikotininjektionen ist gewiß eine wesentliche Ursache dafür, daß auch die sekundären Erscheinungen in ihrer Stärke nicht mit den Nikotindosen parallel laufen. Bei diesen sekundären Veränderungen spielt aber noch ein Unsicherheitsmoment mit hinein. Dies ist die wech-

selnde Reaktionsfähigkeit des Organismus dem Adrenalin gegenüber, und diese ist wiederum von einer Reihe von Faktoren abhängig.

Auch beim Menschen werden die sekundären Auswirkungen von der Größe der Adrenalinausschüttung sowie von der individuellen Adrenalinempfindlichkeit abhängen. Es ist daher nicht erstaunlich, daß verschiedene Individuen unterschiedlich reagieren.

Der Geschlechtsunterschied in der Gefäßreaktion ist nichts Neues und aus dem unterschiedlichen Befallenwerden von Mann und Frau durch Bärersche oder Raynaudsche Krankheit bekannt.

Auch bei vorliegenden Versuchen wurde ein Geschlechtsunterschied in der Gefäßreaktion gefunden. Der Prozentsatz positiver Reaktionen bei Frauen war größer als bei Männern.

Die bei Frauen häufiger auftretende Hauttemperatursenkung, sowie deren größere Schwankungsbreite, mögen beim Geschlechtsunterschied der nikotinbedingten Vasokonstriktion mitspielen, doch ist dieser Faktor nicht bedeutend genug, um ihn allein zu erklären. Frauen sind nikotinempfindlicher als Männer.

Während Menstruation, Schwangerschaft und Klimax wird ihre Nikotintoleranz plötzlich unterbrochen. In diesen Lebensphasen sind ja auch abnorme Gefäßreaktionen häufig.

Tierversuche an kastrierten Mäusen zeigten eine Steigerung der Nikotintoxizität durch Follikulin und Prolan B, während Corpus luteum-Hormon antitoxisch wirkte. Auch Frauen werden durch Follikulininjektionen plötzlich intolerant. Diese hormonalen Faktoren beeinflussen auch die Nikotinasokonstriktion. Das hormonale Zusammenspiel im Zyklus der Frau setzt vielleicht die Reaktionsschwelle inkretorischer Drüsen herab, wodurch die Adrenalinausschüttung leichter in Gang kommt. Dafür würden die bei weiblichen Tieren ausgesprochenen makro- und mikroskopischen Veränderungen in den Nebennieren sprechen. Auch das Gegenteil, nämlich eine Störung des inkretorischen Gleichgewichtes, wie es bei Frauen leicht vorkommen kann, kann die Ursache der beim weiblichen Geschlecht häufiger auftretenden positiven Gefäßreaktion auf Nikotin sein.

Noch ein anderer hormonaler Faktor, nämlich das gefäßwirksame Thyroxin mag bei der Nikotinreaktion mitspielen. Zwischen diesem und dem vegetativen Nervensystem bestehen ebenfalls gegenseitige Wechselwirkungen. *Veil* und *Sturm* (52) fanden bei Reizung des Sympathikus mit Adrenalin den Blutjodgehalt erhöht. Dieser ist auch bei ungewohnten Rauchern gesteigert. Überall da aber, wo der Blutjodgehalt erhöht ist, muß man eine Mitbeteiligung der Schilddrüse annehmen. Ein veränderter Tonuszustand im vegetativen System, sei er konstitutionell oder exogen, kann die Schilddrüse beeinflussen. Ferner führt jede stoßartige Druckerhöhung im Karotissinus durch Senkung des peripheren Konstriktorentonus, oder durch aktive Dilatation zu einer beträchtlichen Vasodilatation in der Schilddrüse. Da Durchblutungs- und Sekretionsfähigkeit gleichzeitig geregelt werden, so bedeutet dies ebenfalls eine Steigerung der

Thyroxinproduktion. Vielleicht bewirkt diese neben der vermehrten Zuckerverbrennung die nach dem Rauchen auftretende Grundumsatzsteigerung. *Hofstätter* (24) weist darauf hin, daß Nikotinabusus anfangs mit Zeichen von Hyperthyreose einhergeht. Die in späteren Stadien auftretende Blutjodabnahme und Hypothyreosesymptome werden die Folge einer Schilddrüsenschädigung durch Überbeanspruchung sein.

Hyperthyreotiker sind sehr nikotinempfindlich und weisen auch eine lang anhaltende Nikotinwirkung auf den Blutzucker auf, während Hypothyreotiker eine große Nikotintoleranz besitzen. Bei diesen wird der Thyroxingehalt durch die Nikotinwirkung normalisiert, während bei Hyperthyreotikern der bereits erhöhte Thyroxinwert noch eine zusätzliche Steigerung erfährt. Dadurch wird das innersekretorische Gleichgewicht gestört und die Reaktion des Organismus auf Adrenalin gesteigert.

An Hand der Versuchsergebnisse und der erwähnten Angaben kommt man zum Schluß, daß sich die individuelle Nikotinempfindlichkeit auf die Gefäße auf die individuelle Adrenalinempfindlichkeit zurückführen läßt.

Diese Abhängigkeit der Vasokonstriktion nach Nikotinalgaben von der Adrenalinausschüttung, bzw. der individuellen Empfindlichkeit auf Adrenalin, sowie die Abschwächung der Nikotinasokonstriktion bei gleichzeitiger Gabe von Dihydroergotamin, sprechen für den sekundären adrenergisches Mechanismus der Nikotinasokonstriktion. Es besteht also eine Abhängigkeit zwischen Nikotineffekt und vegetativer Tonuslage. Damit scheint die Möglichkeit einer Testierung einer Funktionslage des autonomen Nervensystems gegeben.

Dieser Nikotintest der Vasokonstriktion ist besonders günstig, weil er nicht nur eine direkte Nikotinwirkung prüft, sondern eine recht komplexe Funktion des autonomen Nervensystems, nämlich die präganglionäre Erregung, die cholinergische Transmission, die Adrenalinabgabe der Nebennieren und die postganglionäre Adrenalinabgabe an die Gefäßmuskulatur. Der Test prüft also mehrere Funktionen und Korrelationen im autonomen Nervensystem.

Zahlreiche Autoren, die sich mit Gefäßprüfungen nach Nikotinalgaben beschäftigen, nehmen Anstoß daran, daß das Ausmaß der Nikotinreaktion bei derselben Versuchsperson unter gleichen Versuchsbedingungen von Mal zu Mal starken Schwankungen unterliegt. Dieser Wechsel im Ausmaß der Gefäßbeantwortung auf Nikotin ist auch bei unseren Versuchen erfolgt. Er kann die verschiedensten Ursachen haben.

Bei den Rauchversuchen mit ihren komplexen Wirkungen von Nikotin und anderen Stoffen, mit der Reflexwirkung des Inhalierens usw. sind von vornherein keine einheitlichen Resultate zu erwarten.

Daß aber auch unsere Versuchsanordnung mit reinem Nikotin Variationen im pharmakologischen Effekt zeigt, ist durchaus verständlich, denn viele Faktoren des täglichen Lebens wie Nahrungsaufnahme, seelische An-

spannung, Schreck usw. treffen das autonome Nervensystem und speziell auch die Nebennieren, so daß das Nikotin von Mal zu Mal z. B. an Nebennieren in verschiedenem Funktionszustand mit wechselndem Adrenalindepot zur Auswirkung kommt. Das ist ja gerade diese wechselnde vegetative Tonuslage, welche wir mit der Nikotinreaktion zu bestimmen versuchen.

Es ist daher nicht erstaunlich, daß der Hauttemperaturabfall nicht immer gleich groß ist.

Im Sommer, wo die Gefäße durch die Wärmeregulation stark beansprucht sind, werden vasokonstriktorische Reize wenn überhaupt, so doch viel träger beantwortet. Zudem ist der Hauttemperaturabfall bei hohen Ausgangswerten auch bei gleichem Ausmaß der Gefäßverengung geringer als bei tieferer Temperatur (vgl. S. 8). So kommt es, daß einige Versuchspersonen, die im Winter bei der Nikotininhalation eine Vasokonstriktion zeigten, im Sommer nicht mehr reagierten, obwohl die Temperatur des Versuchsraumes zu beiden Jahreszeiten dieselbe war.

Wie die Gefäßverengung im Sommer erschwert ist, ist sie bei kühler Witterung erleichtert. Einer, wenn auch spontan erwärmten kalten Extremität wohnt auch ferner eine Gefäßverengungsbereitschaft inne. Der labile Gefäßtonus reagiert schon auf sehr schwache Reize konstriktorisch. So erklärt sich, daß bei Nikotingaben trotz normalen Ausgangswerten die Gefäßverengungskurve durch Superposition beider konstriktorischer Effekte stark modifiziert wird. Die Nikotinasokonstriktion bewirkt, daß aus der aus anderen Gründen bestehenden Gefäßverengungsbereitschaft ein richtiger Spasmus ausgelöst wird. Eine solche Neigung besteht außer nach vorausgegangener Abkühlung auch bei Verkrampfung der Hand, bei Magendarmaffektionen usw.

Die sonst durch die Nikotingefäßreaktion ausgelöste Gegenregulation, auf die wir noch zu sprechen kommen, bleibt in diesen Fällen aus, d. h. sie kommt nicht zur Wirkung, ähnlich wie bei starkem Vasokonstriktorentonus die Reflexdilatation nicht genügt und erst die lokale Wärmeanwendung den Gefäßspasmus löst (vgl. S. 10 *Ipsens* Feststellungen über thermische Reize).

Abgesehen von den thermischen Faktoren der Witterung haben wir auch noch die Wetterabhängigkeit des vegetativen Nervensystems kennengelernt, die ebenfalls die täglichen Schwankungen deuten hilft.

Jede Reaktion bewirkt eine Gegenregulation. Der Gegenregulator des Adrenalins wird von *Starub* (46/47/48) im Histamin gesehen.

Die Adrenalinvasokonstriktion führt zu einer reaktiven Histaminabgabe in der Peripherie und damit wird die Adrenalinwirkung auf die Gefäße usw. wieder aufgehoben. Jede überschießende Wirkung einer Substanz veranlaßt die Gegenwirkung der

anderen, bis nach abnehmenden Ausschlägen nach beiden Seiten wieder eine mittlere Ausgangslage erreicht ist.

Der Histamingehalt des Blutplasmas steigt während einer Adrenalininjektion stark an, um meist gegen Ende der Injektion seinen Maximalwert zu erreichen. Der durch das Adrenalin bedingte Blutdruckanstieg fällt im Moment des Histaminmaximums wieder ab. Der Blutdruckanstieg durch Adrenalin führt also nicht nur zu einer Gegenregulation via Karotissinus und Erregung zentraler Dilatatoren, sondern auch zu lokalem kompensatorischem Vasodilatationseffekt durch Histamin.

Nikotin wird mit seiner Adrenalinausschüttung ebenfalls eine Histaminabgabe zur Folge haben.

Es besteht die Möglichkeit, daß ein Teil der toxischen Symptome nach Nikotin durch eine gegenregulatorische Histaminämie bedingt ist. *Töppner* (51) fand nämlich die Intoxikationssymptome beim Rauchen nicht im Moment der Adrenalinausschüttung, sondern in der darauffolgenden hypoglykämischen Phase. Die nach dem Rauchen in ca. 70% der Fälle auftretende Senkung der T-Zacke im EKG, die als relative Herzinsuffizienz auf Grund der Mehrbeanspruchung gedeutet wurde, könnte ebenfalls durch die Histaminämie bedingt sein. Sie gehört zu den EKG-Veränderungen, die *Peters* (37) nach Histamininjektionen nachweisen konnte.

Die Höhe des Histaminanstieges nach gleichen i. v. Adrenalindosen ist individuell sehr verschieden. Die Reaktion kann ausbleiben, nur ganz gering sein, oder aber ein Mehrfaches des Ausgangswertes erreichen. Diese Variationen der Histamingegenregulation werden mit der verschiedenen Adrenalinempfindlichkeit zusammenhängen und zwar so, daß eine ausgesprochene Adrenalinwirkung auch von einer starken Histamingegenregulation gefolgt wird.

Zusammenfassung

1. Die Nikotininhalation bewirkt häufig eine periphere Vasokonstriktion, wobei die Gewöhnung an Nikotin keine Rolle spielt.
2. Der Unterschied in der Gefäßreaktion ist von Mensch zu Mensch sehr groß.
3. Er hängt nicht so sehr von der resorbierten Nikotinmenge als von der individuellen Empfindlichkeit ab.
4. Frauen zeigen einen größeren Prozentsatz positiver Gefäßreaktionen als Männer, sie sind nikotinempfindlicher.
5. Der Hauptwirkungsmechanismus des Nikotins auf die Gefäße liegt in einer nikotinbedingten Adrenalinausschüttung oder dem Freiwerden von Adrenalin an adrenergischer Peripherie.
6. Beides tritt bei einem von Mensch zu Mensch wechselnden Schwellenwert, der durch Gewöhnung nicht beeinflußt zu werden scheint, auf.
7. Das Sympathikolytikum Dihydroergotamin schwächt die Nikotinreaktion ab.
8. Die Größe der Nikotinreaktion muß von der vegetativen Tonuslage abhängen.
9. Die Schwankungen in der Gefäßreaktion von Versuch zu Versuch lassen Schlüsse auf die individuelle vegetative Tonuslage zu.

10. Die Histamingegenregulation auf die Adrenalinausschüttung kann einige nach Nikotin auftretende Symptome erklären.

11. Das Ausmaß der Histaminämie wird der Größe der Adrenalinreaktion parallel gehen, und damit auch von der Adrenalin- und Nikotinempfindlichkeit abhängig sein.

Literatur.

1. *Altenburger, E.* und *Petzold, H.*: Klin. Wschr. 394 (1941). — 2. *Baumberger, P.*: J. Pharmacol. and Exp. Therapy 21, 35 (1923). — 3. *Bruce, W., Miller, J.* und *Hooker, D.*: Americ. J. Physiol. 24, 104 (1909). — 4. *Burstein, A. I.* und *Goldenberg, J. D.*: Der Blutzuckerspiegel bei Nikotinvergiftung. Referat: Ber. ges. Physiol. 49, 431 (1929). — 5. *Camponnetto, A.*: Azione della nicotina sul tasso glicemico. Referat: Ber. ges. Physiol. 49, 431 (1929). — 6. *Cates, H. B.* und *Giovanaszzi, J. G.*: Effects of Smoking on Blood Sugar and peripheral Temperatures of Convalescents. Referat: Ber. ges. Physiol. 114, 157 (1939). — 7. *Cerletti, A.*: Helv. Physiol. et Pharmacol. Acta 3, 1 (1945). — 8. *Colas und Wertheimer*: Zit. nach *Bruce, W., Miller, J.* und *Hooker, D.*: Americ. J. Physiol. 24, 104 (1909). — 9. *Dixon, W. E.*: Brit. Med. J. 719 (1927, 2). — 10. *Dixon, W. E.* und *Lee, W. E.*: Quart. J. Exp. Physiol. 373 (1912). — 11. *Foged*: Zit. nach *Ipsen, J.*: Hauttemperaturen, Leipzig 1936. — 12. *Franke, F. E.* und *Hertzmann, A. B.*: Americ. J. Physiol. 129, 357 (1940). — 13. *Geiser, P.*: Helv. Med. Acta 13, 373 (1946). — 14. *Geiser, P., Staub, H.* und *Schaub, K.*: Schweiz. med. Wschr. 76, 285 (1946). — 15. *Goetz, R. H.*: Clinical Proceedings 1 (1942). — 16. *Goetz, R. H.*: Pflüger's Archiv 235, 271 (1935). — 17. *Graybiel, A., Starr, R. S.* und *White, P.*: Americ. Heart. J. 15, 89 (1938). — 18. *Haggard, H. W.* und *Greenberg, L. A.*: Science 79, 165 (1934). — 19. *Hardy, J. D.* und *Du Bois, E. F.*: Temperature, Reinhold Publishing Corporation New York 1941. — 20. *Heinz, R.*: Dtsch. med. Wschr. 49, 1, 318 (1923). — 21. *Heß*: Zit. nach *Cerletti, A.*: Helv. Physiol. et Pharmacol. Acta 3, 1 (1945). — 22. *Heubner, W.*: Z. exp. Med. 10, 269 (1920). — 23. *Heubner, W.*: Zit. nach *Geiser, P., Staub, H.* und *Schaub, K.*: Schweiz. med. Wschr. 76, 285 (1946). — 24. *Hofstätter, R.*: Münchn. med. Wschr. 439 (1934, 1). — 25. *Imahasi, T.*: Über den Einfluß des Nikotins auf den Blutzucker. Referat: Ber. ges. Physiol. 49, 431 (1929). — 26. *Ipsen, J.*: Hauttemperaturen, Leipzig 1936. — 27. *Kionka, H.*: Erg. der ges. Med. 7, 532 (1925). — 28. *Kobro, M. S.*: Nikotinwirkung und Adrenalinsekretion, Diss. Oslo (Christiania 1936). — 29. *Lampson, R. S.*: J. A. M. A. 104, 2, 1963 (1935). — 30. *Lehmann, K. B.*: Münchn. med. Wschr. 723 (1908). — 31. *Lehmann*: Zit. nach *Strauß, L. H.*: Erg. d. inn. Med. 52, 375 (1937). — 32. *Lundberg, E.* und *Thyselius-Lundberg, S.*: Die Einwirkung des Tabakrauchens auf den Blutzucker. Referat: Kongreßzentralblatt inn. Med. 63, 665 (1931). — 33. *Maddock, W. G.* und *Coller, F.*: Annals of Surgery 98, 70 (1933). — 34. *Moyer, C. A.* und *Maddock, W. G.*: Archives of Surgery 40, 1, 277 (1940). — 35. *Mulinos, M. G.* und *Shulman, J.*: Americ. J. of Med. Science 199, 708 (1940). — 36. *Nuernbergk, H.* und *Widmann, E.*: Klin. Wschr. 10, 1712 (1931). — 37. *Peters, G. A.*: Americ. Heart J. 27, 845 (1944). — 38. *Ralli, E. P.* und *Oppenheimer, B. S.*: Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 26, 1, 9 (1928). — 39. *Roth, G. M., Mc. Donald, J. B.* und *Sheard, C.*: J. A. M. A. 125, 761 (1944). — 40. *Rudder De*: Zit. nach *Scheurer, O.*: Erg. d. inn. Med. 59, 753 (1940). — 41. *Scheurer, O.*: Erg. d. inn. Med. 59, 753 (1940). — 42. *Segal, H. L.*: Americ. J. of Med. Science 196, 851 (1938). — 43. *Sollmann, T.*: A Manual of Pharmacology, W. B. Saunders Company Philadelphia and London. — 44. *Ssalischtscheff, A. S.* und *Tschernogoff, J. A.*: Z. exp. Med. 78, 193 (1931). — 45. *Staub, H.*: Experientia I, 92 (1945). — 46. *Staub, H.*: Helv. Physiol. Acta 4, 539 (1946). — 47. *Staub, H.*: Schweiz. med. Wschr. 76, 818 (1946). — 48. *Staub, H.*: Experientia II, 29 (1946). — 49. *Stewart, H. J., Haskell, H. S.* und *Brown, H.*: Americ. Heart. J. 30, 541 (1945). — 50. *Strauß, L. H.*: Erg. d. inn. Med. 52, 375 (1937). — 51. *Töppner, R.*: Der Einfluß von Nikotin auf den Blutzuckerspiegel. Referat: Kongreßzentralblatt für inn. Med. 63, 198 (1931). — 52. *Veil und Sturm*: Zit. nach *Nuernbergk, H.* und *Widmann, E.*: Klin. Wschr. 10, 1712 (1931). — 53. *Wahl, R.*: Z. exp. Med. 10, 352 (1920). — 54. *Wehrle, E.* und *Multhaupt, G.*: Münchn. med. Wschr. 407 (1937, 1). — 55. *Wright, J.* und *Moffat, D.*: J. A. M. A. 103, 1, 318 (1934).

Die Arbeit wurde auf Anregung und unter Leitung von Professor Staub ausgeführt.

